

УДК 616.94-053.31-036-07

## ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ГОСТРОФАЗОВИХ ПОКАЗНИКІВ ІНФЕКЦІЙНО - ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ДІАГНОСТИЦІ РАНЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ

О.К. Колоскова, Л.О. Безруков, Л.В. Колюбакіна, О.В. Власова  
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

### Diagnostic value of acute phase indices of infectious-inflammatory process in diagnosing early neonatal sepsis

Koloskova O.K., Bezrukov L.O., Koliubakina L.V., Vlasova O.V.

HSEI «Bukovinian State Medical University»

**The objective.** The purpose of the study was to examine the diagnostic value of content of C-reactive protein, interleukin 6 and 8 in the blood serum of newborns on the second day of life when they contain factors of susceptibility to infectious-inflammatory process.

**Patients and methods.** We carried out a comprehensive clinical and laboratory examination of 100 newborns in the first two days of their life. The findings were analyzed by means of the methods of biostatistics using the principles of clinical epidemiology.

**Results.** The complex of the conducted clinical studies did not reveal any specific and, moreover, pathognomonic manifestations of infectious and inflammatory diseases on the first and second days of life. Paraclinical studies conducted to determine the rate of proinflammatory cytokines 6 and 8 showed that the examined newborns had predominately low concentrations of these interleukins which do not have sufficient independent diagnostic value to detect early neonatal infection. Determining the rate of C-reactive protein in serum showed that in most children its concentration was more than 10.0 mg/l, but this diagnostic test had a high specificity in targeting it at quite a high concentration. Depending on the point of division, we evaluated the diagnostic value of acute phase indices of inflammation in the confirmation of early neonatal infection. It was established that high rates were specific but not sensitive markers of infectious inflammation process in the acute period of adaptation in infants and were accompanied by pseudo-negative results within 59-79%. The evaluation of the diagnostic value of low results of acute phase indices of inflammation in denial of neonatal infection was accompanied by pseudo-positive results in 42-68% of cases.

**Conclusion.** Therefore, none of the studied clinical-paraclinical indices can be informative enough and they are diagnostically insignificant in verification of systemic bacterial infection in newborns on the first two days of their life..

**Key words:** early neonatal sepsis, C-reactive protein, interleukins 6 and 8, diagnostic value indices.

### Диагностическая ценность острофазовых показателей инфекционно - воспалительного процесса в диагностике раннего неонатального сепсиса

Колоскова Е.К., Безруков Л.О., Колюбакина Л.В., Власова Е.В.

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

**Цель.** Изучить диагностическую ценность содержания С-реактивного белка, интерлейкинов 6 и 8 в сыворотке крови новорожденных на вторые сутки жизни при условии наличия в них факторов предрасположенности к развитию инфекционно-воспалительного процесса.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 100 новорожденных в первые двое суток жизни. Полученные данные анализировались методами биостатистики с использованием принципов клинической эпидемиологии.

**Результаты.** Проведенный комплекс клинических исследований не выявил специфических и, тем более, патогномоничных проявлений инфекционно-воспалительной патологии на первые-вторые сутки жизни. Проведение параклинических исследований по определению уровней провоспалительных цитокинов 6 и 8 показало, что в обследованных новорожденных преобладали низкие концентрации указанных интерлейкинов, которые не обладают достаточной самостоятельной диагностической ценностью по выявлению ранней неонатальной инфекции. Определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови показало, что у большинства детей содержание его превышало концентрацию 10,0 мг/л, но данный диагностический тест обладал высокой специфичностью при ориентации его на довольно высокую концентрацию. В зависимости от точки распределения проведена оценка диагностической ценности острофазовых показателей воспалительного процесса в подтверждении ранней неонатальной инфекции. Доказано, что высокие показатели оказались специфическими, однако не чувствительными маркерами инфекционно-воспалительного процесса в периоде острой адаптации у новорожденных и сопровождалась ложноотрицательными результатам в пределах 59-79%. Оценка диагностической ценности низких результатов острофазовых показателей воспалительного процесса в опровержении неонатальной инфекции сопровождалась ложноположительными результатам в 42-68% случаев.

**Выводы.** Итак, ни один из изученных клиничко-параклинических показателей не является достаточно информативным и диагностически незначимым в верификации системной бактериальной инфекции у новорожденных первых двух суток жизни.

**Ключевые слова:** ранний неонатальный сепсис, С-реактивный белок, интерлейкины 6 и 8, показатели диагностической ценности.

Адреса для кореспонденції:

Колоскова Олена Константинівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб. Адреса: 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.

**Вступ.** Успішний розвиток клінічної неонатології останніми роками дозволив досягти значних успіхів у виходженні та лікуванні новонароджених, особливо у групі дітей із низькою масою тіла при народженні [1]. Разом із тим, генералізовані інфекційно-запальні захворювання у ранньому неонатальному періоді все ще переважно визначають захворюваність і смертність новонароджених [2, 3]. Так, частка сепсису, пневмонії та менінгітів складає майже за 23,4% всіх випадків смертей новонароджених [4].

В той же час розвиток сепсису у новонароджених асоціює не лише з ризиком неонатальної смертності, але й з віддаленими наслідками, зокрема, у вигляді затримки нервово-психічного розвитку. Високий показник неонатальної смертності обумовлений як труднощами діагностики, так і складністю профілактики та лікування в неонатальному періоді [5]. Це пояснюється тим, що як у недоношених, так і доношених дітей, ранні клінічні прояви інфекційної патології повсякчас мінімальні, слабо виражені та неспецифічні. Вони можуть зумовлюватися неінфекційними причинами, котрі сприяють виникненню тахіпноє новонароджених, дистермії під впливом чинників зовнішнього середовища, апное недоношених новонароджених і численних інших клінічних синдромів [6]. Недостатня інформативність клінічно-анамнестичних даних у виявленні неонатальної інфекції зумовлює необхідність пошуків лабораторних показників, які дозволили б виявляти таку життєнебезпечну патологію на перших етапах її розвитку. Останнім часом великі надії неонатологів покладалися на визначення у крові новонароджених білків гострої фази запалення та прозапальних цитокінів, як надійних маркерів неонатальної інфекції [7, 8]. Так, С-реактивний білок синтезується печінкою під впливом інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-1 $\beta$ . Точна функція С-реактивного білку наразі не відома, проте встановлено, що він активізує комплемент і впливає на фагоцити шляхом взаємодії з рецепторами до імуноглобулінів. У нормі у плазмі крові містяться лише слідові концентрації даного білку. Найчастіше, як точка розподілу для виявлення інфекції у дітей використовують його концентрацію 10 мг/л і більше. Відмічено, що секреція С-реактивного білку розпочинається через 4-6 годин після стимуляції, та його концентрація у крові сягає пікового значення через 36-48 годин. Після припинення впливу стимулів гострої фази концентрація даного протеїну щодня зменшується на 50% [9]. Показано, що діагностична цінність С-реактивного білку у виявленні інфекції у новонароджених значно підвищується при проведенні серійних досліджень [10].

У ранній відповіді організму на інфекцію велика роль належить інтерлейкіну-6. Його концентрація у крові різко зростає при впливі антигенів мікроорганізмів і настає раніше, ніж збільшення у крові вмісту С-реактивного білку. Підвищення рівню вмісту

інтерлейкіну-6 у пуповинній крові новонародженого у перші години життя виступає інформативним діагностичним тестом по виявленню ранньої неонатальної інфекції. Проте через швидку деградацію даного цитокіну, його концентрація у крові під впливом лікування швидко знижується і стає майже невизначеною у більшості інфікованих новонароджених наприкінці другого дня життя [11].

Синтез інтерлейкіну-8 здійснюється активованими моноцитами у відповідь на інвазію бактерій в організм дитини. Ця прозапальна відповідь суттєво не залежить від гестації і постнатального віку дитини. Як у доношених, так і недоношених новонароджених, уміст інтерлейкіну-8 у крові вірогідно вищий за наявності у них інфекційних захворювань порівняно з дітьми, в яких має місце неінфекційна патологія [12].

Виходячи з наведеного вище метою дослідження було дослідити діагностичну цінність вмісту інтерлейкінів -6, -8 і С-реактивного білку в сироватці крові новонароджених на 2-ій добі життя за умови наявності в них чинників схильності до розвитку інфекційно-запального процесу.

**Матеріал та методи дослідження.** Методом простої послідовної виборки сформована група новонароджених наприкінці першої – початку другої доби життя, які народилися у пологовому будинку №1 м. Чернівці впродовж 1 календарного року. Критеріями входження виступали: вік перші 1-2 доби життя; безперервність набору пацієнтів; один пологодопоміжний заклад; наявність чинників схильності до ранньої неонатальної інфекції з боку вагітної, новонародженого, з урахуванням специфічних чинників схильності; наявність клінічних проявів органної дисфункції, котрі могли зумовлюватися як інфекційними, так і неінфекційними причинами;

Критеріями невходження у дослідження були: наявність факторів ризику ранньої неонатальної інфекції, окрім недоношеності; здійснення внутрішньоутробної профілактики інфекції, викликаній стрептококом групи В [13]; наявність природжених вад і аномалій розвитку, а також помилок обміну; наявність у сімейному анамнезі клінічно значущих спадкових захворювань, прояви яких можуть нагадувати інфекцію.

У групі зі 100 новонароджених, сформованій з урахуванням викладених вище критеріїв входження і невходження, наприкінці першої – початку другої доби життя проведене комплексне клініко-лабораторне обстеження.

Серед обстежених дітей хлопчиків було 57, дівчаток – 43, мешканців міста – 49, а сільської місцевості – 51 дитина. За соціальним статусом матері обстежені сім'ї поділялися наступним чином: службовці становили 21%, робочих – 10% та безробітних – 69%. За сімейним станом заміжніх матерів було 80, а матерів-одиначок – 20 жінок. Вік матері >35 років визначався у 9 випадках, а вік батька старше 40 років – у 3 випадках.

За гестаційним віком хворі розподілялися наступним чином: менше 37 тижнів – 34 новонароджених, з них 14 – із терміном гестації  $\leq 34$  тижнів і 2 новонароджених – із терміном гестації 31 тиждень. Термін гестації більше 42 тижнів реєструвався лише у 2 новонароджених, а доношеними народилися 64 дитини. Маса тіла при народженні  $\leq 2500$  г реєструвалася у 34 новонароджених, із них  $\leq 2000$  г – у 10 і  $\leq 1500$  г – у 3 дітей. Довжина тіла  $\leq 47$  см відмічена у 34 новонароджених, з них  $\leq 45$  см відмічена у 19 дітей,  $\leq 43$  см – у 6 новонароджених,  $\leq 40$  см – у 2 новонароджених. Обвід голови  $\leq 34$  см реєструвалася у 72 пацієнтів, з них у 21 дитини –  $\leq 31$  см та у 3 дітей –  $\leq 29$  см. Обвід груді  $\leq 31$  см відмічений у 35 новонароджених, з них  $\leq 29$  см – у 22 дітей і  $\leq 26,7$  см – у 3 новонароджених.

Серед обстежених дітей практично здоровими були 18 пацієнтів, у 25 новонароджених визначали ризик реалізації внутрішньоутробного інфікування, у 2 – відмічена затримка внутрішньоутробного розвитку, а у 14 зареєстроване гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи. Крововиливи у шлуночки мозку зареєстровані у 3 пацієнтів, розвиток постасфіктичного синдрому – у 2 новонароджених. Від матерів із верифікованою TORCH-інфекцією народилося 16 дітей. Пневмонія була діагностована у 7 новонароджених, у 4 дітей – сепсис, у 1 дитини – пієлонефрит та у 1 хворого – виразна піодермія. Поєднання інфекційної та неінфекційної патології зареєстроване у 7 дітей.

При народженні на 1-й хвилині за шкалою Апгар 83 новонароджених оцінені  $\leq 7$  балами. З них  $< 5$  балів отримали 11 дітей, а  $< 3$  балів – 5 новонароджених. На 5-й хвилині оцінка по шкалі Апгар відповідно становила: 55,3 і 1 випадок.

Дизайн дослідження передбачав аналіз результатів комплексного обстеження новонароджених з оцінкою вмісту у сироватці крові кількісного визначення вмісту С-реактивного білка за допомогою реагентів ООО „Имтек” [14], оцінку концентрації у сироватці крові ІЛ-6 та ІЛ-8 за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА) [15].

Отримані дані аналізувалися методами біостатистики з використанням принципів клінічної епідеміології, за допомогою комп'ютерних пакетів “STATISTICA” StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення [16].

Протокол обстеження хворих дітей складений відповідно до основних принципів Хельсінської декларації з біомедичних досліджень (1974), адаптованої на 41-й Міжнародній асамблеї у Гонконзі (1989) та Бельмонтської доповіді (1979).

**Результати дослідження.** Клінічні симптоми та ознаки, зумовлені інфекційно-запальним процесом та/або станами, котрі його імітують, у новонароджених у періоді гострої адаптації (на першу – початку другої доби

життя) спостерігалися у 82,0% випадків. Так, серед них, лихоманка мала місце у 25,8% випадків; пригнічення смоктання – у 79,4%; ознаки феномену „хворої дитини” – у 89,4% та генералізовані набряки – у 16,5%.

Наведені дані дали підстави вважати, що найчастіше в дітей визначалися ті порушення, котрі могли зумовлюватися як інфекційними захворюваннями, так і іншими неінфекційними патологічними станами раннього неонатального періоду. Це, без сумніву, утруднює виявлення ранньої неонатальної інфекції з використанням виключно системних клінічних проявів.

Порушення з боку травної системи у вигляді блювання і зригування реєструвалися у 6,2% новонароджених, а гепатомегалія – у 12,0% випадків.

Більшим спектром клінічних проявів були представлені зміни з боку респіраторної системи. Так, частка немовлят, у яких відмічався ціаноз, склала 78,4%, явища диспное спостерігалися в 13,4% випадків, ретракція грудної клітини – 25,8%, рохкання – 12,4%.

Наведені дані дали підстави вважати, що серед клінічних проявів, які асоціюють з патологією дихальної системи, найчастіше траплялися різні варіанти ціанозу, котрі у даному періоді життя можуть зумовлюватися не тільки інфекційними, але і неінфекційною патологією, а також відображувати процес адаптації новонародженого. Більш специфічні симптоми ураження дихальної системи відмічалися значно рідше. До них можна віднести диспное і апное, що мали патологічний характер, тобто характеризувалося наявністю клінічних ознак порушення газового складу крові і тривалістю перебігу.

Ретракція поступливих ділянок грудної клітки в поєднанні з напруженням крил носу та стогнучим диханням мали місце суттєво рідше, хоча, з клінічної точки зору, вони володіли більшим значенням у виявленні патології дихальної системи. Указані клінічні симптоми характеризували не лише наявність ранньої неонатальної інфекції, зокрема, природженої пневмонії, проте зумовлювалися неінфекційною патологією.

Клінічні прояви порушення функції системи кровообігу найчастіше проявлялися блідістю шкірних покривів, „мотлінгом”, похолоданням шкіри на периферичних ділянках (15,5%), тахікардією (9,3%), системною артеріальною гіпотензією (6,2%) та брадикардією (7,2%). Аналогічно проявом з боку респіраторної системи, дані ознаки могли зумовлюватися як інфекційним процесом, так і патологією новонароджених, що його імітує.

Зміни з боку системи гемопоезу в обстежених новонароджених переважно проявлялися у вигляді помірної жовтяниці (12,4%), блідості шкірних покривів (20,6%) та петехіальних висипів на шкірі (8,2%). Як і наведені вище клінічні ознаки і симптоми, зміни з боку системи гемопоезу могли зумовлюватися як інфекційними, так і неінфекційними чинниками.

Серед патологічних знахідок з боку центральної нер-

вової системи переважали гіпореклексія (94%), тремор та судороги (25,8%), зміни поведінки (15,5%) та „високий” крик (12,4%). Як і всі наведені вище клінічні ознаки, вказані неврологічні симптоми не можна вважати характерними виключно для інфекційно-запального процесу, а тому вони не можуть бути використані самостійно для його верифікації в обстежених новонароджених.

Водночас слід відмітити, що виявлені клінічні симптоми володіли вірогідним позитивним середньої сили зв'язком із верифікованою інфекцією в новонароджених. Так, загальні ознаки порушення стану дитини корелювали із наявністю інфекційної патології із середньої вірогідним позитивним зв'язком ( $r=0,51$ ,  $P=0,001$ ). Зміни з боку системи травлення визначалися дещо слабкішим зв'язком ( $r=0,47$ ,  $P=0,001$ ). На цьому ж рівні визначалася кореляція змін з боку серцево-судинної системи із верифікацією інфекційної патології ( $r=0,42$ ,  $P=0,001$ ), а також дещо меншої сили зв'язком із порушеннями з боку ЦНС ( $r=0,24$ ,  $P=0,02$ ). Найбільш потужні кореляційні зв'язки визначалися із верифікованою інфекційною патологією виявлених змін з боку респіраторної системи ( $r=0,52$ ,  $P=0,001$ ).

Водночас комбінація наведених клінічних проявів із чинниками схильності до інфекційних захворювань як з боку матері і дитини, так і з урахуванням специфічних чинників, значно підвищувала потужність таких зв'язків ( $r=0,64$ ,  $P=0,001$ ).

Таким чином, попри те, що в обстежених дітей не виявлено специфічних і, тим більше, патогномонічних проявів інфекційно-запальної патології у першу добу життя, можна припустити, що оцінка даних показників з урахуванням результатів параклінічного обстеження з визначенням білків гострої фази запалення та прозапальних цитокінів здатні підвищити ефективність діагностичного процесу щодо виявлення ранньої неонатальної інфекції.

Так, відмічено, що середній вміст ІЛ-6 в сироватці крові обстежених дітей становив  $44,6 \pm 7,7$  пг/мл. На рис. 1 наведено частоту реєстрації різних концентрацій ІЛ-6 (пг/мл) в сироватці крові обстежених дітей.

Отримані дані дають підстави вважати, що в обстежених новонароджених переважають низькі концентрації ІЛ-6, через що вказаний „прозапальний” медіатор навряд чи можна буде використовувати для підтвердження ранньої неонатальної інфекції.

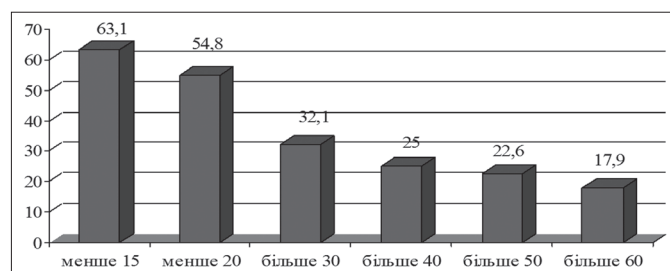


Рис. 1. Частота реєстрації різних концентрацій ІЛ-6 (пг/мл) у сироватці крові обстежених дітей (у %)

Нами не виявлено вірогідного кореляційного зв'язку між вмістом ІЛ-6 у сироватці крові та клінічними показниками наявності інфекційно-запального процесу в дитини. Водночас, вміст даного цитокіну в сироватці крові дитини мав потужний вірогідний кореляційний зв'язок із наявністю несприятливого перебігу попередніх вагітностей в матері ( $r=0,77$ ,  $P=0,001$ ) і слабкий позитивний зв'язок із наявністю інфекційної патології в матері ( $r=0,26$ ,  $P=0,03$ ).

Середній вміст ІЛ-8 у сироватці крові обстежених дітей становив у середньому  $87,5 \pm 15,3$  пг/мл. На рис. 2 наведено частоту реєстрації різних концентрацій ІЛ-8 (пг/мл) в сироватці крові обстежених дітей.

Отримані дані дають підстави вважати, що в обстежених

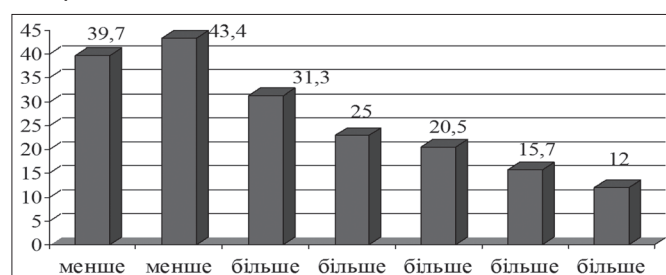


Рис. 2. Частота реєстрації різних концентрацій ІЛ-8 (пг/мл) у сироватці крові обстежених дітей (у %)

дітей переважають низькі концентрації ІЛ-8 в сироватці крові. Це дає підстави для припущення, що вказаний показник навряд чи володітиме достатньою самостійною діагностичною цінністю для виявлення ранньої неонатальної інфекції. Можливо, це пояснюється тим, що підвищення вмісту у сироватці крові даного медіатора запалення відображає скоріше тяжкість порушення загального стану дитини, ніж активність інфекційно-запального процесу. Це непрямим підтверджується тим, що між концентрацією даного прозапального цитокіну в сироватці крові дитини відмічений вірогідний зворотній кореляційний зв'язок із оцінкою дитини за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя ( $r=-0,42$ ,  $P=0,02$ ) і позитивний зв'язок із тяжкістю порушення загального стану дитини в процесі лікування в стаціонарі ( $r=0,51$ ,  $P=0,004$ ), а також із верифікацією інфекційного захворювання ( $r=0,46$ ,  $P=0,01$ ).

Середній вміст С-реактивного білку у сироватці крові обстежених дітей становив у середньому  $46,5 \pm 2,9$  мг/л. На рис. 3 наведено частоту реєстрації різних концентрацій С-РБ (мг/л) в сироватці крові обстежених новонароджених.

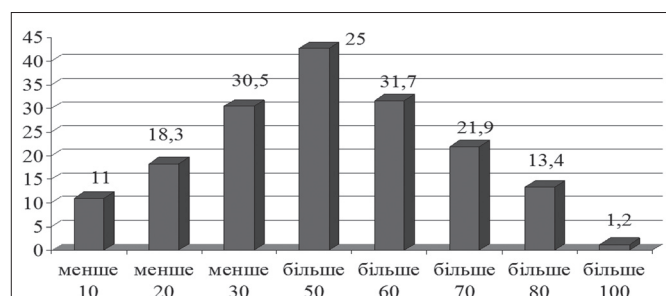


Рис. 3. Частота реєстрації різних концентрацій С-РБ (мг/л) у сироватці крові обстежених дітей (у %)



Отримані дані дають підстави вважати, що хоча у більшості дітей вміст С-РБ перевищував концентрацію 10,0 мг/л, яка традиційно вважається дискримінантною щодо верифікації інфекційного процесу в новонароджених [7], даний діагностичний тест володітиме високою специфічністю при орієнтації на його доволі високу концентрацію. Це непрямо підтверджувалося тим, що концентрація С-реактивного білку в сироватці крові мала лише слабкий вірогідний кореляційний зв'язок із верифікацією ранньої неонатальної інфекції у новонародженого ( $r=0,25$ ,  $P=0,025$ ). Відсутність міцнішої кореляції, мабуть, пояснюється тим, що синтез даного білку гострої фази запалення багато в чому моделюється станом матері [16], про що свідчив його зворотній вірогідний кореляційний зв'язок із культурно-поведінковими та медичними чинниками вагітної, що відображають схильність до ранньої неонатальної інфекції ( $r=-0,48$ ,  $P=0,046$ ).

Проведена оцінка діагностичної цінності визначення вмісту С-реактивного білку за умови перевищення його рівня вище 10,0 мг/л у верифікації інфекційно-запальних процесів у новонароджених у періоді гострої адаптації характеризувалася наступними показниками: чутливість 65%, специфічність 79%, позитивна передбачувана цінність 66%, негативна передбачувана цінність 78%, позитивний індекс правдоподібності 3,0 та негативний індекс правдоподібності 2,3. Слід відмітити, що за нашими даними показники діагностичної цінності рівня С-реактивного білку у верифікації інфекційно-запальних процесів у новонароджених у періоді гострої адаптації були дещо скромнішими, ніж це відмічалось іншими дослідниками [17] тому нами проведена диференційована оцінка діагностичної цінності показника у групі доношених та недоношених немовлят.

При визначенні діагностичної цінності вмісту С-реактивного білка у верифікації інфекційно-запальних процесів у періоді гострої адаптації серед доношених новонароджених показники чутливості становили - 80%, специфічності - 96%, позитивний індекс правдоподібності - 12,8%, негативний індекс правдоподібності - 4,1%. Натомість, у групі недоношених новонароджених ці показники відповідно склали становили: 43%, 68%, 1,4, 1,2, що може бути пов'язане фізіологічними особливостями синтезу білків гострої фази запалення у передчаснонароджених дітей [8].

Залежно від точки розподілу нами проведена оцінка діагностичної цінності гострофазових показників запального процесу у підтвердженні неонатальної інфекції в обстежених новонароджених. Отримані результати наведені у табл. 1.

Таблиця 1

**Діагностична цінність (%) окремих показників гострої фази запалення у верифікації ранньої неонатальної інфекції у періоді гострої адаптації новонароджених**

Показники	ЧТ	СТ	ПЦП	ПЦН	ІП+	ІП-
ІЛ-6 >60 пкг/мл	23	85	59	52	1,5	1,1
ІЛ-8 >70 пкг/мл	34	70	53	51	1,1	1,1
С-РБ >60 мг/л	41	74	60	55	1,6	1,3

**Примітка:** ЧТ-чутливість діагностичного тесту; СТ-специфічність діагностичного тесту; ПЦП- передбачувана цінність позитивного результату, ПЦН - передбачувана цінність негативного результату; ІП+ - індекс правдоподібності позитивного результату; ІП- - індекс правдоподібності негативного результату; ІЛ-інтерлейкін; С-РБ - С реактивний білок.

Таким чином, високі показники вмісту у периферичній крові маркерів гострої фази запалення виявилися специфічними проте нечутливими маркерами інфекційно-запальних процесів у новонароджених в періоді гострої адаптації та супроводжувалися хибно негативними результатами в межах 59-77%.

Проведена оцінка діагностичної цінності низьких результатів гострофазових показників запального процесу у спростуванні неонатальної інфекції, результати якої представлені у табл. 2.

Отже, ймовірність у 31-52% випадків спростувати ранню неонатальну інфекцію підвищує шанси небажаних і трагічних наслідків лікування через невчасне призначення емпіричної терапії. Водночас, нераціональна антибактеріальна терапія, яка за даними маркерами гострої фази запалення може хибно призначатися у 42-68% випадків, призводитиме до зростання навантаження на організм новонародженого, росту антибіотикорезистентності та зайвих економічних витрат.

Таблиця 2

**Діагностична цінність (%) окремих показників гострої фази запалення у спростуванні ранньої неонатальної інфекції у періоді гострої адаптації новонароджених**

Показники	ЧТ	СТ	ПЦП	ПЦН	ІП+	ІП-
ІЛ-6 <20 пкг/мл	58	48	53	53	1,2	1,1
ІЛ-8 <20 пкг/мл	28	69	48	49	1,1	1,1
С-РБ <10	14	94	70	52	2,3	1,1

**Примітка:** ЧТ-чутливість діагностичного тесту; СТ-специфічність діагностичного тесту; ПЦП- передбачувана цінність позитивного результату, ПЦН - передбачувана цінність негативного результату; ІП+ - індекс правдоподібності позитивного результату; ІП- - індекс правдоподібності негативного результату; ІЛ-інтерлейкін; С-РБ - С реактивний білок.

Таким чином отримані дані дають підстави вважати, що на сьогодні не існує універсального тесту, який за наявності інфекції був би завжди позитивним, а від'ємний тест свідчив про відсутність інфекційно-запальної патології у періоді гострої адаптації новонароджених.

Отримані дані дають підстави вважати, що наведені вище лабораторні показники не можуть бути самостійно використані для виявлення інфекції впродовж перших двох діб життя, оскільки в більшості випадків знаходяться в межах діагностичної невизначеності.

Таким чином, клінічно-параклінічні прояви, які асоціюють із генералізованим інфекційно-запальним процесом у новонароджених в перші дві доби життя, повинні розглядатися в сукупності за системою СІХОД (схильність, інфекція, запалення, органні дисфункції).

**Висновки:**

1. Жоден із клінічних проявів, які асоціюють із інфекційно-запальним процесом у новонароджених у перші дві доби життя, не дозволяють самостійно достовірно верифікувати наявність системної бактеріальної інфекції.
2. Жоден із вивчених параклінічних показників не виявив високої діагностичної цінності щодо підтвердження системної бактеріальної інфекції у новонароджених у перші дві доби життя.
3. Оцінка діагностичної цінності визначення вмісту С-реактивного білка у доношених немовлят виявила високі показники специфічності та позитивного індексу правдоподібності, що дозволяє використовувати цей показник з метою експрес-діагностики інфекційно-запального процесу в перші дві доби життя.
4. Низькі показники специфічності та позитивного індексу правдоподібності в групі недоношених дітей пов'язані з високою кількістю хибнонегативних результатів, що може супроводжуватися несприятливими наслідками.
5. Клінічно-параклінічні прояви, які асоціюють з інфекційно-запальним процесом у новонароджених у перші дві доби життя, повинні розглядатися в сукупності за системою СІХОД (схильність, інфекція, запалення, органні дисфункції).

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Overview of Mortality and Morbidity. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Ed. By B.J. Stoll, R.H. Kliegman, R.E. Behrman, H. B. Jenson, B.F. Starton. Saunders; 2007: 671-675.
2. Stoll B.J., Hanson N, Fanaroff A.A. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002; 110; 285-291.
3. Сурков Д.Н., Суркова А.Д., Иванов Д.О. Эпидемиология неонатального сепсиса: анализ работы отделения интенсивной терапии для новорожденных. Вестник современной клинической медицины 2014; 7(6): 56 – 61.
4. Голубова Ю.М. Дехтяров Д.Н. Современный подходы к профилактике, диагностике и лечению раннего неонатального сепсиса. Неонатология: новости, клиника, обучение 2014: 10-16
5. Яцык Г.В. Сепсис новорожденных, Современные проблемы диагностики и лечения. Практика педиатра 2009: 6-9
6. Abd Elaziz H. Diagnosis of Neonatal using different sepsis markers. Abstract. 4th International Conference on Biomarkers and Clinical Research. Philadelphia, 2013: 17.

7. Remick D.G. Pathophysiology of sepsis. Amer. J. of Pathology 2007; 170; 1435-1444.
8. Weitkamp J.H., Ashnes J.L. Diagnostic use of C-Reactive Protein (CRP) in Assessment of Neonatal Sepsis. NeoReviews 2005; 6; 11: 508.
9. Ishibashi M., Takemura Y., Ishida H., Watanabe K., Kawai T. C-reactive protein kinetics in newborns: application of a high-sensitivity analytic method in its determination. Clin. Chem. 2002; 48: 1103-1106.
10. Chiesa S., Signore F., Assumma M., Buffone E., Tramontozzi P., Oslorn J.F., et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounder. Clin. Chem. 2001; 47: 1016-1022.
11. Schultz C., Rott C., Temming P. Enhanced interleukin-6 and interleukin-8 synthesis in term and preterm infants. Pediatr. Res. 2002; 51: 317-322.
12. Kafetzis D.A., Tigani G.S., Cortalos C. Immunologic markers in the neonatal period: diagnostic value and accuracy in infection. Export Rev. Mol. Diagn. 2005; 5; 1: 231-239.
13. Костюк О.О. Перинатальна інфекція, спричинена стрептококом групи В. К.: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; 2010: 120.
14. Корнев А.В. Коратаев А.Л., Калинин Н.Л. С-реактивный белок в клинике. Клин. лаб. диагност. 1999; 6: 36-40.
15. Weinberg G.A., Powell K.P. Remington J.S., Klein J.O. Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. In: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. By W.B. Sauder. Philadelphia; 2001: 1327-1344.
16. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. Clinical epidemiology- the essentials. By William Wilkins, Baltimore / London; 1992: 223.
17. Бакхуйзен С.Е, Де Хайн Т.Р. и др. Сепсис у новорожденных, ассоциирован с высоким риском смерти и развитию тяжелых осложнений. Результаты метаанализа. Неонатология: новости, мнения, обучения 2015; 2: 17-27.

**REFERENCES**

1. Overview of Mortality and Morbidity. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Ed. By B.J. Stoll, R.H. Kliegman, R.E. Behrman, H.B. Jenson, B.F. Starton. Saunders; 2007: 671-675.
2. Stoll B.J., Hanson N, Fanaroff A.A. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002; 110; 285-291.
3. Surkov D.N., Surkova A.D., Ivanov D.O. Epidemiologiya neonatal'nogo sepsisa: analiz raboty otdeleniya intensivnoy terapii dlya novorozhdennykh.

- Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny 2014; 7(6): 56 – 61.
4. Golubova Yu.M. Dekhtyarov D.N. Sovremennyy podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu rannego neonatal'nogo sepsisa. Neonatologiya: novosti, klinika, obuchenie 2014: 10-16
  5. Yatsyk G.V. Sepsis novorozhdennykh, Sovremennyye problemy diagnostiki i lecheniya. Praktika peditra 2009: 6-9
  6. Abd Elaziz H. Diagnosis of Neonatal using different sepsis markers. Abstract. 4th International Conference on Biomarkers and Clinical Research. Philadelphia, 2013: 17.
  7. Remick D.G. Pathophysiology of sepsis. Amer. J. of Pathology 2007; 170; 1435-1444.
  8. Weitkamp J.H., Ashnes J.L. Diagnostic use of C-Reactive Protein (CRP) in Assessment of Neonatal Sepsis. NeoReviews 2005; 6; 11: 508.
  9. Ishibashi M., Takemura Y., Ishida H., Watanabe K., Kawai T. C-reactive protein kinetics in newborns: application of a high-sensitivity analytic method in its determination. Clin. Chem. 2002; 48: 1103-1106.
  10. Chiesa S., Signore F., Assumma M., Buffone E., Tramontozzi P., Oslorn J.F., et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounder. Clin. Chem. 2001; 47: 1016-1022.
  11. Schultz C., Rott C., Temming P. Enhanced interleukin-6 and interleukin-8 synthesis in term and preterm infants. Pediatr. Res. 2002; 51: 317-322.
  12. Kafetzis D.A., Tigani G.S., Cortalos C. Immunologic markers in the neonatal period: diagnostic value and accuracy in infection. Export Rev. Mol. Diagn. 2005; 5; 1: 231-239.
  13. Kostyuk O.O. Perinatal'na infektsiya, sprichinena streptokokom grupi V. K.: Natsional'na medichna akademiya pislyadiplomnoї osviti imeni P.L. Shupika; 2010: 120.
  14. Kornev A.V. Korataev A.L., Kalinin N.L. S-reaktivnyy belok v klinike. Klin. lab. diagnost. 1999; 6: 36-40.
  15. Weinberg G. A., Powel K. P. Remington J. S., Klein J.O. Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. In: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. By W. B. Sauder. Philadelphia; 2001: 1327-1344.
  16. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. Clinical epidemiology- the essentials. By William Wilkins, Baltimore / London; 1992: 223.
  17. Bakkhuyzen S.E., De Khayn T.R. i dr. Sepsis u novorozhdennykh, assotsirovan s visokim riskom smerti i razvitiy tyazhelykh oslozhneniy. Rezul'taty metaanaliza. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniya 2015; 2: 17-27.
- Відомості про авторів:**
- Колоскова Олена Константинівна** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб. Адреса: 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.
- Безруков Леонід Олексійович** – д.мед.н., професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб. Адреса: 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.
- Колюбакіна Лариса Вікторівна** - к.мед.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб. Адреса: 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.
- Власова Олена Василівна** - к.мед.н., асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, тел. 0501760353. vlasova\_mk@mail.ru; Адреса: 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.
- © О.К. Колоскова, Л.О. Безруков, Л.В. Колюбакіна, О.В. Власова, 2016